

doi:10.3969/j.issn.1672-4348.2020.01.003

卵磷脂修饰改性聚乳酸微球的制备及表征

丁忱, 陈顺玉, 肖秀峰

(福建师范大学 化学与材料学院, 福建省先进材料化工基础重点实验室, 福建 福州 350007)

摘要: 采用氨解结合乳化及热致相分离的技术来制备改性聚乳酸微球, 通过浸泡法让卵磷脂包裹在改性微球上, 进一步提高改性微球的亲水性。探讨了卵磷脂溶液的浓度、浸泡时间对改性微球形貌和亲水性能的影响。实验结果表明, 卵磷脂修饰改性微球的最佳制备工艺条件为: 卵磷脂溶液的浓度为 1%, 浸泡时间为 5 h, 在此条件下制备的微球卵磷脂包裹均匀且亲水性得到了改善。通过红外光谱, X 射线光电子能谱表征微球, 结果表明卵磷脂已经成功接枝到改性微球上, 通过水接触角测试, 卵磷脂修饰后的改性微球亲水性得到了进一步提高。

关键词: 改性微球; 卵磷脂; 亲水性

中图分类号: O63

文献标志码: A

文章编号: 1672-4348(2020)01-0012-06

Preparation and characterization of polylactic acid microspheres modified with lecithin

DING Chen, CHEN Shunyu, XIAO Xiufeng

(College of Chemistry and Materials, Fujian Provincial Key Laboratory of Advanced Materials Oriented Chemical Engineering, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

Abstract: The modified polylactic acid microspheres were prepared by ammonolysis combined with emulsification and thermally induced phase separation. The lecithin was wrapped on the modified microspheres by immersion so as to further improve the hydrophilicity of the modified microspheres. The effects of concentration and soaking time of lecithin solution on the morphology and the hydrophilicity of modified microspheres were investigated. Results show that the optimum preparation conditions for modified microspheres were as follows: the concentration of lecithin solution was 1%, and the soaking time was 5 hours. The microspheres prepared under these conditions were uniformly encapsulated and their hydrophilicity was improved. Infrared spectroscopy and X-ray photoelectron spectroscopy were used to characterize these microspheres, and results show that lecithin had been successfully grafted onto the modified microspheres; the hydrophilicity of modified microspheres modified by lecithin was further improved by water contact angle test.

Keywords: modified microspheres; lecithin; hydrophilicity

聚乳酸是高分子材料中最有发展前景的一种材料。良好的生物相容性, 它在人体的降解产物也是无毒安全的, 因此聚乳酸材料受到了人们极大的关注。在国内外各领域一些高分子材料被聚乳酸所替代^[1-3]。它可以制备成聚乳酸微球和手术缝合线等医用材料。由于聚乳酸含有大量的酯

基, 制备出的微球存在疏水性强、生物活性低的性能缺点, 目前国内外对聚乳酸改性的方法有共混改性、复合改性。刘淑琼等^[4]将聚乳酸和聚乙烯吡咯烷酮进行混合, 得到聚乳酸/聚乙烯吡咯烷酮复合材料, 研究发现聚乙烯吡咯烷酮的加入使得聚乳酸的亲水性得到了提高。Davachi 等^[5]发现

收稿日期: 2019-12-16

第一作者简介: 丁忱(1989-), 男, 福建南平人, 硕士研究生, 研究方向: 生物医用材料。

通信作者: 肖秀峰(1972-), 男, 福建长汀人, 教授, 博士, 研究方向: 生物医用材料。

往聚乳酸/淀粉/聚己内酯共混物中掺入羟基磷灰石可以有效改善材料的亲水性。上述改性是一种简单的物理改性方法,经常会出现共混不均匀现象,使得聚乳酸复合材料表面亲疏水不均匀。本文利用氨解结合乳化及热致相分离的技术制备改性微球,将亲水性氨基接枝到聚乳酸中,使聚乳酸微球的亲水性得到了提高。卵磷脂是细胞膜中的主要成分,它含有亲水性的磷酸根基团,是一种亲水性物质。由于卵磷脂中含有酯基,赖氨酸改性微球上的氨基可以通过氨基化反应进攻酯基,使得酯基断开,从而使卵磷脂的亲水性基团接枝到改性微球上,使改性微球的亲水性得到进一步提高。另外纳米纤维结构的微球具有强吸附性能,所以改性微球的表面会被卵磷脂包裹,从而进一步提高改性微球的亲水性。

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

聚乳酸:分子量 10×10^4 ;1,4-二氧六环:分析纯;丙三醇:分析纯;卵磷脂:分析纯;Sartorius SQP 型电子天平;SHP-1500 型低温生化培养箱;FD-1A-50 型冷冻干燥;SHA-C 型恒温水浴振荡器;DW-FL90 型超低温冷冻存贮箱。

1.2 实验过程

1.2.1 改性聚乳酸微球制备

以赖氨酸为改性剂制备改性聚乳酸纳米纤维微球。聚乳酸于 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下溶解于 1,4-二氧六环溶剂中形成均相溶液,往均相溶液中添加一定浓度的赖氨酸溶液,在给定的温度下氨解反应一段时间后得到改性聚乳酸溶液。往溶液中滴加甘油分散剂,在强力搅拌下形成均匀、稳定的乳液,将此乳液置于一定的温度下进行冷冻相分离。待乳液中的聚乳酸液滴完全固化成微球,用二次蒸馏水抽提洗去 1,4-二氧六环和甘油,过滤、洗涤、冷冻干燥后得到赖氨酸改性聚乳酸微球。观察赖氨酸溶液的浓度、用量、氨解反应的温度、时间以及凝胶化温度等实验条件对制备的微球表面形貌、结构以及亲水性能的影响,确定出最佳的制备工艺条件为:赖氨酸溶液的质量分数为 25%,氨解反应的温度为 $80\text{ }^\circ\text{C}$,氨解反应的时间为 60 min,赖氨酸溶液的质量分数为 10%,凝胶化温度为 $-15\text{ }^\circ\text{C}$,在此条件下制备出纳米纤维微球。

1.2.2 卵磷脂修饰改性微球的制备

准确称取最佳制备工艺条件下制备的改性微球于离心管中,加入一定浓度的卵磷脂溶液浸泡微球,室温下震荡吸附一定的时间(2、5、8、11 h)后过滤、冷冻干燥即可得到经卵磷脂修饰改性的微球。研究卵磷脂溶液的浓度、浸泡吸附的时间对微球形貌、亲水性的影响。

1.3 测试与表征

通过扫描电镜观察卵磷脂修饰改性微球的表面形貌和纤维结构。用导电胶把微球黏在铜台上,样品喷金,喷金后的样品放入扫描电镜内,扫描电镜电压调至 5 kV,电流调至 $20\text{ }\mu\text{A}$ 。通过傅里叶变换红外光谱确定改性微球里的特征官能团。将 KBr 和样品混合研磨,压片机压片。通过 X 射线光电子能谱测试改性微球 N 元素的含量。X 射线源为 Al $K\alpha$ 线,工作电压为 25 kV,分析室压强为 $5 \times 10^{-7}\text{ Pa}$ 。通过水接触角的测定可判断改性微球亲疏水性。微球用压片机压成薄片,接触角仪里针头的水以一定的速度滴出落在其微球表面形成液滴。

2 结果与讨论

2.1 卵磷脂修饰改性聚乳酸微球制备条件的探讨

2.1.1 卵磷脂溶液浓度的影响

分别在不同质量分数(0%、0.4%、0.7%、1.0%、1.3%)的卵磷脂溶液中浸泡改性微球,震荡吸附 5 h 后得到的微球形貌如图 1 所示。由图 1 可看出,当卵磷脂浓度为 0% 时,微球表面没有包覆卵磷脂,可以明显看到改性微球的纳米纤维结构;用质量分数为 0.4% 的卵磷脂溶液浸泡后得到的微球表面包覆上了一些卵磷脂;当质量分数增大到 0.7% 时,微球已被包覆了大半,只剩少数纤维孔洞可以看到;当卵磷脂溶液质量分数继续增大到 1.0% 时,微球已经完全被卵磷脂所包覆;当质量分数继续增加到 1.3% 时,微球表面出现了褶皱,说明卵磷脂已经过量包覆微球。图 2 为用不同浓度的卵磷脂溶液浸泡后所得微球静态水接触角的测定结果。如图 2 所示,当质量分数从 0% 增大到 1.0% 时,卵磷脂水接触角不断减小,减小的幅度较大,而当质量分数从 1.0% 增加到 1.3% 时,水接触角减小的幅度有所减小。卵磷脂溶液浓度对微球亲水性能产生影响的主要

原因是卵磷脂中含氨基,当卵磷脂的浓度比较低时,氨解程度较小,氨解后改性微球表面引入的亲水基团较少,所以亲水性较差。当卵磷脂的浓度增大时,氨解程度增大,氨解后改性微球表面引入的亲水基团变多,所以亲水性较好。综合卵磷脂包裹微球形貌和亲水性能的分析确定比较适宜的卵磷脂溶液质量百分数为 1.0%。

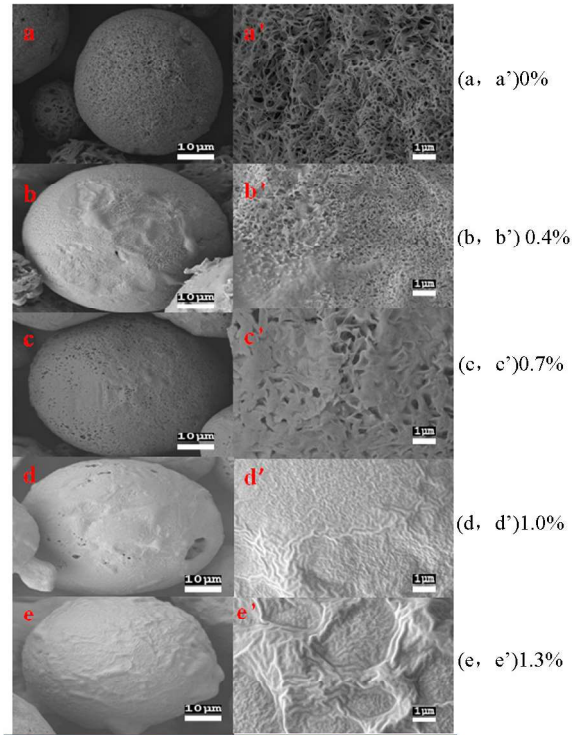


图 1 采用不同质量百分数卵磷脂溶液修饰改性的微球的扫描电镜图

Fig.1 SEM of modified microspheres modified with different concentrations of lecithin

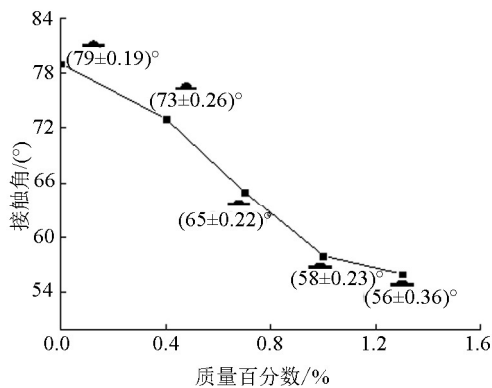


图 2 卵磷脂溶液浓度对微球亲水性的影响

Fig.2 Effects of lecithin concentration on the hydrophilicity of the microspheres

2.1.2 卵磷脂溶液浸泡时间的影响

往一定量的改性 PLA 微球中加入浓度为 1.0%的卵磷脂溶液,置于摇床中进行震荡吸附,浸泡不同的时间(0、2、5、8、11 h)后进行过滤、冷冻干燥即可得到卵磷脂修饰改性的聚乳酸微球。经卵磷脂溶液浸泡不同的时间后所得微球的形貌如图 3 所示。

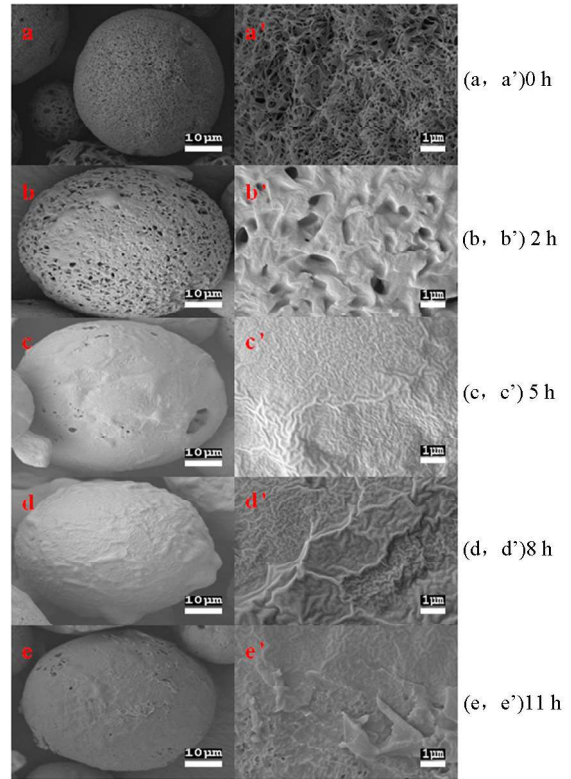


图 3 采用不同浸泡时间制备的卵磷脂修饰改性微球的扫描电镜图

Fig.3 SEM micrographs of lecithin-modified microspheres prepared with different soaking time

由图 3 可以看出,当浸泡卵磷脂 0 h 时,微球表面没有包覆卵磷脂,可以明显看到改性微球的纳米纤维结构;当浸泡卵磷脂 2 h 时得到的改性微球表面已包覆上了一些卵磷脂层;当时间增大到 5 h 时,微球表面已经完全被卵磷脂所包覆;当浸泡卵磷脂时间增大到 8 h 时,微球表面开始出现褶皱,说明此时吸附已过量;当浸泡时间继续增大到 11 h 时,微球表面出现大量过剩的卵磷脂,说明卵磷脂已经过量包覆改性微球。图 4 为在卵磷脂溶液中浸泡不同的时间后所得微球的静态水接触角测定结果。由图 4 可见,当浸泡时间从 0 h 增大到 5 h 时,水接触角值不断减小,减小的幅度

较大,之后继续延长浸泡时间,接触角值减小的幅度逐渐减小。卵磷脂溶液浸泡时间对微球亲水性产生影响的主要原因是卵磷脂中含氨基,当卵磷脂溶液浸泡时间较短时,氨解程度较小,氨解后改性微球表面引入的亲水基团较少,所以亲水性较差。当卵磷脂溶液浸泡时间增加时,氨解程度增大,氨解后改性微球表面的亲水基团变多,所以亲水性较好。综合分析卵磷脂包裹微球形貌和亲水性能,确定卵磷脂修饰改性微球的时间为 5 h。

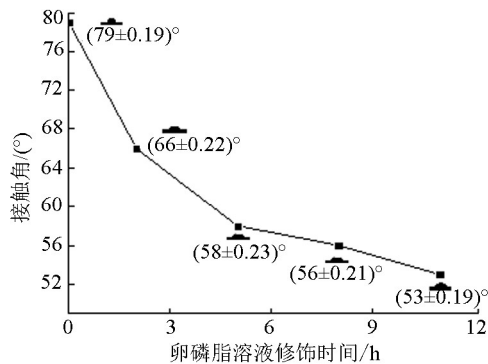


图 4 卵磷脂的浸泡时间对改性微球亲水性的影响
Fig.4 Effects of soaking time of lecithin on the hydrophilicity of the modified microspheres

2.2 卵磷脂修饰改性聚乳酸微球支架的表征

2.2.1 红外吸收光谱分析

图 5 为聚乳酸微球 (a)、改性聚乳酸微球 (b)、卵磷脂修饰改性聚乳酸微球 (c)、卵磷脂 (d) 的红外光谱图分析。聚乳酸微球在 3 461 cm^{-1} 处出现端羟基的特征吸收峰, 2 998.7 cm^{-1} 和 2 947.2 cm^{-1} 处为 C—H 的伸缩振动吸收峰, 1 756.8 cm^{-1} 处为 C=O 的伸缩振动吸收峰, 1 186.7 cm^{-1} 、1 103.6 cm^{-1} 为酯基中 C—O—C 的伸缩振动引起的吸收峰。改性聚乳酸微球的红外光谱图与聚乳酸微球相比多了两个新的吸收峰, 1 562 cm^{-1} 为 N—H 的弯曲振动吸收峰, 1 625 cm^{-1} 为仲酰胺—CO—NH—中的羰基 (C=O) 特征伸缩振动吸收峰。此外, 在 3 450 cm^{-1} 处还出现了一个中等强度的宽吸收峰, 此峰为赖氨酸改性之后引入的—NH₂、—COOH 与聚乳酸分子中的端—OH、—COOH 吸收峰相互重叠的结果。红外吸收光谱的分析证实了聚乳酸分子与赖氨酸分子之间发生了氨解反应, 赖氨酸分子通过形成的酰胺键接枝在了聚乳酸分子链上。在卵磷脂修饰

改性聚乳酸微球的红外吸收光谱曲线上, 1 562 cm^{-1} 处的特征吸收峰为 N—H 的弯曲振动吸收峰, 1 625 cm^{-1} 处为仲酰胺—CO—NH—中羰基 (C=O) 的伸缩振动吸收峰, 2 920.6 cm^{-1} 为 CH₂ 伸缩振动吸收峰, 1 751.0 cm^{-1} 为 C=O 振动吸收峰, 1 458.2 cm^{-1} 为 CH₂ 反对称伸缩吸收峰, 1 220.5 cm^{-1} 为 P=O 伸缩振动吸收峰, 1 085.5 cm^{-1} 为 P—O—C 伸缩振动吸收峰, 966.2 cm^{-1} 为 C—C—N 伸缩振动吸收峰。通过对比赖氨酸改性聚乳酸微球 (b)、卵磷脂修饰改性聚乳酸微球 (c) 和卵磷脂 (d) 三者的红外光谱图可见, 卵磷脂修饰改性聚乳酸微球 (c) 的红外谱图与赖氨酸改性微球的红外谱图不完全一样, 它出现了一些卵磷脂 (d) 的特征峰, 说明卵磷脂已经成功接枝到改性聚乳酸微球上。

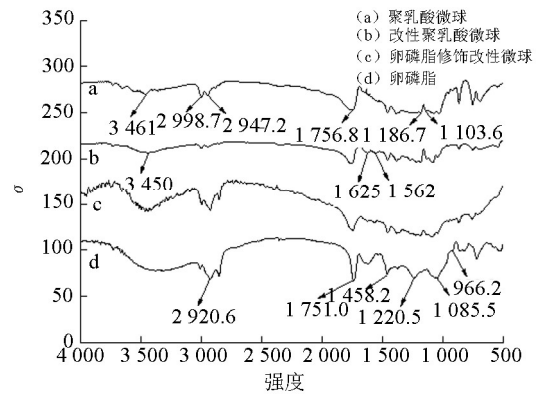
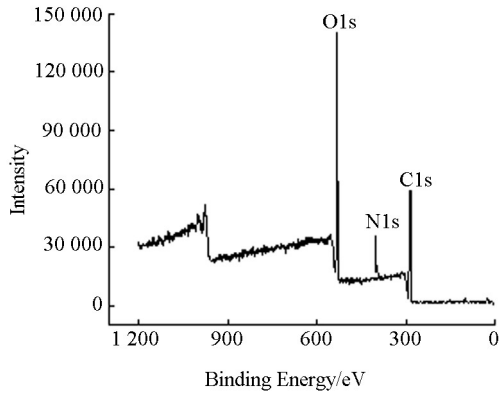


图 5 PLA、改性/修饰 PLA 和卵磷脂红外图
Fig.5 FTIR of PLA, malifial-PLA and lecithin

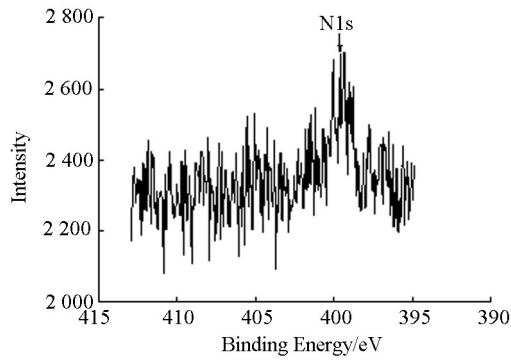
2.2.2 X 射线光电子能谱分析

图 6 为赖氨酸改性聚乳酸微球和卵磷脂修饰改性聚乳酸微球的 XPS 谱图。通过比较 6(a) 和 6(b) 可知, 赖氨酸改性聚乳酸微球的谱图中含有 C1s、O1s 和 N1s 的特征峰。从其 N1s 的高分辨率 XPS 光谱图 (图 6(a')) 可知其 N1s 吸收峰的结合能位置在 399.64 eV 左右。与赖氨酸改性聚乳酸微球相比, 经卵磷脂进一步修饰改性后的微球除了含有 C1s、O1s 和 N1s 的特征峰之外, 还出现了 P2p 的特征峰 (结合能为 133.22 eV), 而且 N1s 的特征峰有所增强。从其 N1s 的高分辨率 XPS 光谱图 (图 6(b')) 可以发现, 此峰发生了明显的分裂, 两峰分别出现在结合能为 402.21 eV 和 399.89 eV 处, 这是因为卵磷脂接枝到改性微球上, 在改性微球上引入了卵磷脂中的含磷基团和

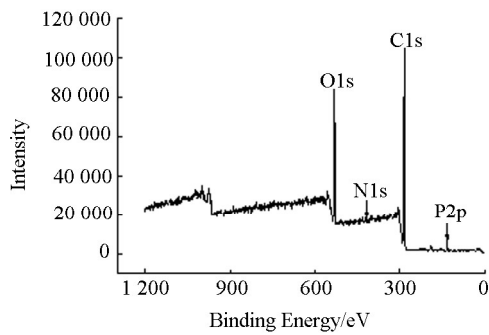
新的含氮基团。XPS 的表征结果进一步证明在赖氨酸改性聚乳酸微球上成功接枝了卵磷脂。



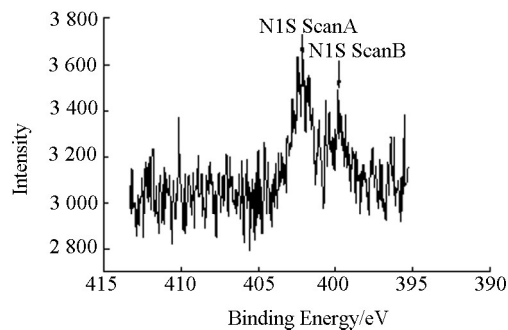
(a) 赖氨酸改性 PLA 微球的全谱图



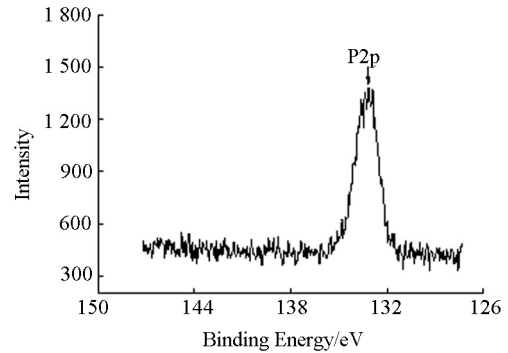
(a') 赖氨酸改性 PLA 微球的 N1s 高分辨率光谱图



(b) 卵磷脂修饰改性 PLA 微球的全谱图



(b') 卵磷脂修饰改性 PLA 微球的 N1s 高分辨率光谱图



(b'') 卵磷脂修饰改性 PLA 微球的 P2p 高分辨率光谱图

图 6 赖氨酸改性 PLA 微球和卵磷脂修饰改性 PLA 微球的 XPS 谱图

Fig.6 XPS spectrum of lysine-modified PLA microspheres and lecithin-modified PLA microspheres

2.2.3 水接触角分析

图 7 所示为改性微球和卵磷脂修饰改性微球的水接触角测试图,由图 7 可以看出,卵磷脂修饰改性微球亲水性能得到了进一步的提高,其原因主要是改性微球通过卵磷脂溶液的浸泡,卵磷脂成功接枝到改性微球上,由于卵磷脂中含有亲水性基团,进一步提高了改性微球的亲水性。

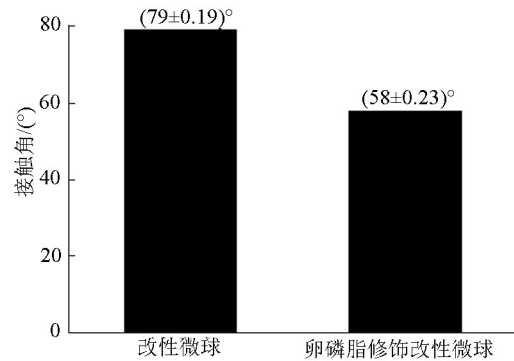


图 7 改性微球和卵磷脂修饰改性微球的水接触角测试图

Fig.7 Water contact angle tests of modified microspheres and lecithin-modified microspheres

3 结论

制备卵磷脂修饰改性聚乳酸微球的较佳工艺条件为:卵磷脂溶液的质量百分数为 1%,浸泡时间为 5 h。此条件下制备的微球具有良好的亲水性能。另外通过红外吸收光谱分析和 X 射线光电子能谱分析得出卵磷脂已经成功接枝到改性微球上,从水接触角分析得出,通过卵磷脂修饰后的

改性微球亲水性得到了进一步提高。

参考文献:

- [1] EDER G, JANESCHITZ-KRIEGL H, LIEDAUER S. Crystallization processes in quiescent and moving polymer melts under heat transfer conditions[J]. *Progress in Polymer Science*, 1990, 15(4): 629–714.
- [2] GÖSCHEL U, SWARTJES F, PETERS G, et al. Crystallization in isotactic polypropylene melts during contraction flow: time-resolved synchrotron WAXD studies[J]. *Polymer*, 2000, 41(4): 1541–1550.
- [3] HSIAO B, YANG L, SOMANI R, et al. Unexpected shish-kebab structure in a sheared polyethylene melt[J]. *Physical Review Letters*, 2005, 94(11): 117802.
- [4] 刘淑琼, 吴芳芳, 刘瑞来. 聚乳酸/聚乙烯吡咯烷酮纳米纤维复合支架的制备及性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2015, 31(6): 172–176.
- [5] DAVACHI S, HEIDARI B, HEJAZI I, et al. Interface modified polylactic acid/starch/poly ϵ -caprolactone antibacterial nanocomposite blends for medical applications[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 155: 336–344.
- [6] AHMED A, BODMEIER R. Preparation of preformed porous PLGA microparticles and antisense oligonucleotides loading[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 71: 264–270.
- [7] ZHAO H. Research progress on the modification of poly(lactic acid) via copolymerization by functional molecules[J]. *New Chemical Materials*, 2009, 37(6): 5–7.
- [8] 杨帅. 低分子量乙丙共聚物改性聚丙烯研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2009.
- [9] 龚炫, 席建玲, 吴宏武. 剑麻纤维增强聚乳酸可降解复合材料力学性能[J]. *塑料*, 2010(3): 26–29.
- [10] ARNOLD M, GORMAN E, SCHIEBER L, et al. Nano cipro encapsulation in monodisperse large porous PLGA microparticles[J]. *Journal of Controlled Release*, 2007, 121(1/2): 100–109.
- [11] BITTNER B, KISSEL T. Ultrasonic atomization for spray drying: a versatile technique for the preparation of protein loaded biodegradable microspheres [J]. *Journal of Microencapsul*, 1999, 16(3): 325–341.
- [12] TU C, CAI Q, YANG Q, et al. The fabrication and characterization of poly (lactic acid) scaffolds for tissue engineering by improved solid–liquid phase separation[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2003, 14(8): 565–573.
- [13] AJIOKA M, ENOMOTO K, SUZUKI K, et al. The basic properties of poly (lactic acid) produced by the direct condensation polymerization of lactic acid[J]. *Journal of Environmental Polymer Degradation*, 1995, 3(4): 225–234.
- [14] 尹承慧, 侯春林, 蒋丽霞, 等. 环丙沙星/壳聚糖植入微球的制备及其体外释放研究[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(5): 536–539.
- [15] TEIXIDÓM, MEDEIROS M, BELTEÁN JL, et al. Sorption of enrofloxacin and ciprofloxacin in agricultural soils: effect of organic matter[J]. *Adsorption Science & Technology*, 2014, 32(2): 153–164.
- [16] WANG C, LI Z, JIANG W, et al. Cation exchange interaction between antibiotic ciprofloxacin and montmorillonite[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 183(1/2/3): 309–314.

(责任编辑: 陈 雯)